

<p>ができる。</p> <p>統計分析を実施する際は、オリジナルと再試験の両方のデータを含めなければならない。OOSの手順は、どの統計的手法を用い、どのような状況下であったかを明確にすること。</p> <p>これらの原則は、採取された試料が原材料を代表していないと疑われる場合に適用される。</p>	<p>是正活動を含む調査結果は記録されること。</p> <p>OOS の手順は調査を実施するための詳細な手順を提供すること。手順は最初の試験結果の調査に対する、次の事項を含む適切な規定を定義すること。但し、それらに限定はされない：</p> <p>a)最初のサンプルを再試験する基準 b)再サンプリングの条件；及び c)試験室調査で、最初の結果を無効化する決定的な帰すべき原因が得られない場合、不合格の原因を決定するために製造の調査の実施が必要になる条件</p> <p>OOS 調査の結果はバッチの処分を決定するために使われること。</p> <p>¹³ FDA Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, October 2006.</p>	
<p>8.2.4.4 保存試料</p> <p>差し支えなければ、ロット毎に添加剤の代表試料を保存すること。その保存期間は使用期限又は再試験日に対して適切であること。保存試料は適切な環境を提供する施設で容易に回収可能な方法で維持保管すること。サンプルの大きさは、製品規格試験全てを少なくとも2回実施できる量とすること。</p>	<p>8.2.4.4 保存試料</p> <p>特段の正当化及び文書化がなければ、ロット毎に添加剤の代表試料を保存すること。その保存期間は正当化されること。</p> <p>保存サンプルは安全な場所に、容易に回収可能な方法で、指示された保管条件と一致する条件で保管すること。</p> <p>サンプルの量は、製品規格試験全てを少なくと</p>	<p>(作成者注：項目としてはない)</p>

<p>8.2.4.5 試験成績書 組織は、添加剤のロットに必要な製品規格に対する試験成績書を提供すること。試験成績書の適切な内容についての詳細は、<i>IPEC-Americas Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients</i>と<i>the UK Guidance on Certificates of Analysis from The Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors</i>に記載されている。</p>	<p>も2回実施出来る量とすること。</p> <p>8.2.4.5 試験成績書 組織は、添加剤のロットに必要な製品規格に対する試験成績書を提供すること。</p> <p>試験成績書には少なくとも次の事項を含むこと：</p> <p>a)添加剤の名前（商品名）及び、該当する場合は、グレード、公定書名と該当する公定書、あるいは参照した添加剤の規格；</p> <p>b)組織名称及び製造場所を識別するもの。製造場所を試験成績書に詳述していない場合は、別の方法で情報を伝えること；</p> <p>c)製造日；</p> <p>d)バッチナンバー；</p> <p>e)使用期限もしくはリテスト日、及びもし以前にリテストを実施した場合は、リテストをした日；</p> <p>f)要求される規格に合致しているという声明；</p> <p>g)本基準に定義されている GMP に合致しているという声明（別の方法で顧客に伝達しても良い）；</p>	<p>(作成者注：項目としてはない)</p>
--	--	------------------------

	<p>h) バッチ 14 を代表する分析結果。最終添加物製品のサンプルの試験に基づいていない場合、結果の根拠は顧客に伝達されていること（適切な場合は最終添加物の試験の代替法に関する下記の NOTE を参照のこと）；</p> <p>i) 合格基準；</p> <p>j) 使用した分析方法の参照文書；及び</p> <p>k) 試験成績書に署名が現れる人の名前と肩書。</p> <p>NOTE： the IPEC Americas® Certificate of Analysis Guide for Bulk によって提供されるガイダンスを参照のこと</p> <p>14 供給業者は指定の方法と同等である、もしくはより優れていることが証明されている方法から得た試験成績書の結果を提供しても良い。管理戦略に関する PQRI ジョイントポジションペーパーを参照のこと。 http://www.pqri.org/pdfs/Excipient_Position_Paper_Final_06212007.pdf</p>	
<p>8.2.4.6 不純物 可能であれば、添加剤製造業者は不純物を同定し、適切な限界を設定すること。その限界は、適切な安全データ、公定書又はその他の要求事項に記載された限界及び適切なGMP考慮事項に基づくこと。不純物が設定した限界を超えないように製造工程を適切に管理すること。</p>	<p>8.2.4.6 添加剤の組成 他の方法で正当化されている場合を除いて、組織は添加剤組成のプロファイルを作成し、組成を確認する限度値を設定し、当該添加物の組成が適切な範囲に維持されるように製造プロセスを制御すること。不純物の上限値を含む、添加物組成の限度値は安全性の問題への考慮、規</p>	<p>(作成者注：項目としてはない)</p>

<p>多くの添加剤は有機溶媒を用いて抽出や精製が行われている。これらの残留溶媒は、通常、乾燥によって除去される。添加剤の規格には、残留溶媒の試験と限界を含めることが重要である。</p>	<p>制当局の要求、公定書、及び顧客の要求に基づいて確立されること。</p>	
<p>8.2.4.7 安定性 多くの添加剤製品は安定しており、安定性を保証するための広範なテストを必要としない一方で、添加剤の安定性は製剤全体の品質に寄与する重要な要素である。長期間販売されている添加剤については、ヒストリカルデータを安定性に用いることができる。</p> <p>ヒストリカルデータがない場合には、添加剤の安定性を判断するために設計された試験や評価プログラムを文書化されたもので実施すること。上記の安定性試験や評価の結果を適切な保管条件及び再試験日や使用期限の決定に用いること。試験プログラムには、以下を含めること。</p> <ul style="list-style-type: none"> •ロット数、サンプルの大きさ及び試験間隔 •試験のための保存試料の保管条件、 •安定性評価に適切な試験方法 •可能であれば、市場の容器を再現した容器で添加剤を保管 <p>添加剤の安定性は、原材料中の検出されない変化又は製造手順あるいは貯蔵条件のわずかな変化によって影響を受けることがある。添加剤は、その安定性に影響を与え得る様々なタイプ</p>	<p>8.2.4.7 安定性及び使用期限/リテスト期間 添加剤の安定性は文書化されること。 示された添加剤の安定性は少なくとも以下の方法の一つによって証明される事。 a) ヒストリカルデータ、又は b) 安定性試験</p> <p>添加剤の使用期限又はリテスト/再評価期間は定められ、正当化され、顧客に通知される事。</p> <p>注意 - IPEC Excipient Stability Program Guide によって提供されたガイダンス参照。</p>	<p>(作成者注：項目としてはない)</p>

<p>の包装で出荷されることがある（例えば、プラスチック又はガラス製のボトル、金属又はプラスチック製のドラム、バッグ、タンク車、他のバルクコンテナ等）。</p> <p>一部の添加剤は、異なったグレード（例えば、様々な分子量の重合体又は異なる単量体比、異なる粒子径又はかさ密度等）が市販されており、他の添加剤との混合物もある。これらの添加剤は、製品グループ内で他の添加剤と非常に似通っていることがある。一部の成分のわずかな量の違いが、ある製品では、他の製品との唯一の重要な差異になることがある。これらの種類の添加剤では、類似の添加剤の安定性を判断するには、“モデル製品”アプローチが適切な場合がある。この種の安定性試験では、評価製品群における安定性の再現を期待されるいくつかの“モデル製品”を選択すること。この選択は、科学的に適切であり、文書化されていること。これらの“モデル製品”の安定性試験から得られたデータは類似製品における理論上の安定性の決定に使用できる。</p>		
<p>8.2.4.8 使用期限／リテスト期間 使用期限又はリテスト期間は、それぞれの添加剤毎に設定し、顧客に通知すること。使用期限よりむしろ、リテスト期間を使用することが一般的である。</p>	<p>（作成者注：項目としてはない）</p>	<p>（作成者注：項目としてはない）</p>
<p>8.3 不適合品の管理 規格に適合しない原料、中間体又は最終製品は、明確に区別し、不注意な使用又は販売のため</p>	<p>8.3 不適合品の管理 規格に適合しない原料、中間体又は最終製品は明確に区別し、不注意な使用又は販売のため</p>	<p>8.3 不適合製品の管理 該当する場合には、組織は、次の一つ又はそれ以上の方法で、不適合製品を処理しなければ</p>

<p>めの出荷を防ぐよう管理すること。不適合品の記録を保存すること。その原因を特定するために不適合の発生を調査すること。調査結果は文書化され、再発防止策を講ずること。</p> <p>流通から添加剤の回収を実施し、記録する方法を定義した手順書があること。</p> <p>不適合品の評価とその後の処理の手順があること。不適合品について、次の項目の可能性を判断するために手順書に従って再検討すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定の要求項目に適合するための再加工/再処理 • 顧客の同意による受入れ • 他用途へのグレード変更 • 破棄 	<p>の出荷を防ぐよう管理すること。不適合な原料、中間体又は添加剤の評価と適切な処理手順があること。顧客の特定要求に合致しない場合、その顧客に対し受け入れ不可の添加剤が出荷されるのを防ぐ手順があること。</p> <p>既に流通してしまった不適合添加剤が、如何に回収され記録されるべきか規定する書面化された手順があること。</p>	<p>ばならない：</p> <p>e) 再加工は、その方法で添加剤が製造されてもよい旨を既に文書化されている場合にのみ行うこと。</p> <p>f) 再処理は、次のことを考慮したリスク評価を品質部門が文書化した後のみに行うこと：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 再処理の結果として生じる新たな不純物、 • 再処理を管理するための追加試験、 • オリジナルロットへの記録とトレーサビリティ、 • 再処理された添加剤の適切な許容基準値、 • 安定性への影響又は再評価期間の妥当性、 • 添加剤の性能への影響。 <p>リスクアセスメントに続いて、添加剤の品質へのリスクを最小化するための管理を文書化し実施すること。</p> <p>g) 汚染や不良を許容あるいは検出限度未満にするための汚染あるいは不良バッチのブレンドは、本附属書の下では認められない。</p> <p>再加工と再処理の記録を保管すること。他のバッチ/製品及びバリデートされたプロセスやその活動への影響を評価するために、不適合の発生を調査すること。</p> <p>添加剤の回収方法を規定している手順書があること。すべての回収プロセスを文書化</p>
--	--	---

		<p>し、製造業者に通知し、その記録を保管すること。回収された添加剤を識別し、隔離すること。</p> <p>不適合製品が発生した場合には、影響が他のバッチにも出ていないか確かめるために、調査を実施すること。</p> <p>品質部門による品質の評価が完了するまで、返品された添加剤を識別し、不注意な使用又は販売のためのリリースを防ぐために管理すること。返品された添加剤について適合性が確認され、別の製薬顧客へ販売できるようにする場合、サプライチェーンを通じて要求される保管、及び（又は）、輸送条件との整合性及び適合性を考慮して評価すること。</p> <p>記録には、返品の原因と新たな措置についてなされた決定を含めること。</p>
<p>8.3.1 再加工 製造工程の通常部分の作業を繰り返すこと(再加工)は、その方法で添加剤が製造されてもよい旨を既に文書化されている場合にのみ行うこと。それ以外の全てのケースでは、再処理に関する指針に従うこと。</p>	<p>8.3.1 不適合最終添加剤の調査 (作成者注:この基準の 8.3.1 及び 8.3.2 に相当する項は IPEC – PQG GMP にはない。IPEC – PQG GMP の 8.3.1 再加工、8.3.2 再処理、8.3.3. 返品添加剤は、本基準では 8.3.3、8.3.4、8.3.5 の項が対応している。)</p> <p>顧客の特定の要求規格への不適合を含む、生産された添加剤がレートの規格への不適合ロットは根本原因の特定、他のロット/製品への影響、並びに</p>	<p>(作成者注：項目としてはない)</p>

	<p>適切な是正措置及び再発防止手段が検討されること(8.5 参照)。</p> <p>根本原因が特定された時、その工程を管理状態へ回復させる為に、是正及び再発防止手段が取られること(4.3 及び 8.5 参照)。それぞれの不適合発生の記録は文書化され維持されること。バリデーションに関するいかなる変更もその影響の可能性が査定されること。</p> <p>注意 - 一定の状況下で、特定の顧客による、一般製品と同じ設備と工程を用いて製造した一般的な販売製品の規格を超えた追加規格の要求がある場合がある。もしこの基準に従って製造された製品が一般的な販売規格要求に適合するが、個々の顧客の規格には適合しない場合、顧客の規格に適合するのであれば、その顧客には販売しても良い。</p>	
<p>8.3.2 再処理</p> <p>製造工程の通常部分ではない作業(再処理)は、品質部門による添加剤の品質に対するリスクについて文書化されたレビューと承認を受けた後にのみ、実施すること。必要に応じてリスクアセスメントを行う際に、次のことを考慮すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> •再処理の結果として生じる新たな不純物 •再処理を管理するための追加試験 •オリジナルロットへの記録とトレーサビリティ 	<p>8.3.2 不適合最終添加剤の処理</p> <p>8.3.1 に記載された検討結果を基に、品質部門はその最終添加剤に対して以下の最終処理の一つを割り当てること。</p> <p>a) そのグレードの全ての確立された要求事項に適合した、一つの添加剤グレードとして出荷される。</p> <p>b) 加工又は再処理される(8.3.3 又は 8.3.4)、</p> <p>c) 非医薬グレード原料として出荷される、或いは</p> <p>d) 廃棄される</p>	<p>(作成者注：項目としてはない)</p>

<ul style="list-style-type: none"> •再処理された添加剤の適切な許容基準値 •安定性への影響又は再評価期間の妥当性 •添加剤の適格性（性能） <p>添加剤を再処理する必要があると確認された場合、原因の調査と評価が要求される。</p> <p>そのロットが設定された製品規格と特性に適合することを保証するために、オリジナルの物質と再処理した物質との品質の同等性についても評価し、文書化すること。</p> <p>品質の悪い、又は基準に満たない物質を隠すために、個々に製品規格に適合しないロットの添加剤を他の適合したロットに混合してはならない。</p>		
<p>8.3.3 返品添加剤</p> <p>返品添加剤は、品質部門がそれらの品質評価を完了するまで特定して隔離すること。返品添加剤を保管、試験、再加工又は再処理するための手順があること。返品された製品の記録は保存し、記録に添加剤の名称とロット番号、返品理由、返品量並びに最終的な処理を含めること。</p>	<p>8.3.3 再加工</p> <p>再加工は、同様の方法で添加剤が製造されてもよい旨が既に文書化されている場合にのみ行うこと。</p> <p>最終添加剤への再加工原料のトレーサビリティを確実にする為、組織は再加工手段の記録を維持すること。</p> <p>8.3.4 再処理</p> <p>再処理は、この基準（4.3 参照）中の変更管理の規定に基づく変更であり、品質部門で承認された添加剤品質に対するリスクに関する文書化された調査にしたがってのみ行われること。</p>	<p>（作成者注：項目としてはない）</p>

	<p>リスクアセスメントが行われる場合、文書化された調査が完了され、他に正当化されない限り以下の項目が考慮されること。</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 再処理を管理及びチェックするための追加試験 b) 再処理添加剤のための追加許容基準 c) 安定性への影響又はリテスト/再評価間隔の妥当性 d) 再処理の結果として生じる組成プロファイルの変化 e) 添加剤の性能、及び f) 再処理された添加剤である事の顧客への通知の必要性 <p>そのオリジナルロットへの記録とトレーサビリティが存在すること。そのロットが、設定された製品規格と特性に適合することを保証するため、オリジナルの物質と再処理された物質との品質の同等性についても評価し、文書化すること。その評価は品質部門によって承認されること。</p> <p>再処理に混合が用いられる場合、結果としてできた製品が、通常の製造の場合と同じ化学的、物理的性質と性能特性を持つ事を証明すること。</p> <p>汚染又は偽和の、許容又は検出限界以下への低</p>	
--	---	--

	<p>減を目的とした汚染物又は偽和物のロットの混合はこの基準の基では認めない。</p> <p>8.3.5 返品添加剤 返品添加剤の評価、保管、試験、再加工、及び再処理のための手順があること。</p> <p>返品添加剤は、品質部門によるそれらの文書化された品質評価が終了する迄、意図しない使用又は販売の為の出荷を防ぐ為に、確認され管理されること。返品添加剤を、他の医薬品顧客へ販売することを可能にする意図がある場合、評価においては、サプライチェーンを通じて要求される貯蔵及び/又は輸送条件の適合性を考慮すること。もし容器の完全性或いは添加剤品質に懸念があると信じられる理由がある場合、その添加剤は出荷されないこと。</p> <p>返品された添加剤の記録は保存し、記録に添加剤の名称、ロット番号、返品理由、その添加剤を返品してきた組織の特定、返品量、及び返品添加剤の最終処理を含めること。品質部門は、返品添加剤の最終処理を決定し記録すること。</p>	
<p>8.4 データの解析 添加剤製造業者は、その品質マネジメントシステムの有効性を評価するための手法を開発し、それらのデータについて改善する機会を特定するために使用すること。それらのデータは顧客からの苦情、製品レビュー、工程能</p>	<p>8.4 データの解析 組織は評価の為の手法を定めること。</p> <p>a) その品質マネジメントシステムの有効性 b) 一貫して適合する添加剤を製造する能力 c) この基準への添加剤の不適合性、顧客の苦</p>	<p>8.4 データの分析 ISO 9001 への追加要件はない。</p>

<p>力試験、内部及び顧客の監査から得られる。それらのデータの分析はマネジメントレビューの一部として使用できる(5.6も参照)。</p> <p>製品の品質特性、顧客からの苦情及び製品の不適合のような重要な指標の定期的なレビューは、改善の必要性を判断するために行うことができる。</p>	<p>情、逸脱等、及び</p> <p>d) 不適合供給者</p> <p>組織は、その結果及び傾向を改善する機会を特定するために使用すること(5.6及び8.5.1参照)</p>	
<p>8.5 改善</p> <p>8.5.1 継続的改善</p> <p>添加剤製造業者は、製造及び品質マネジメントシステムのプロセスを継続的に改善するために積極的な処置を取ること。継続的な改善の機会を特定するために、次の稼働性能指標の分析を考慮するとよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> •不適合品の原因 •内部及び外部監査の結果 •顧客からの返品及び苦情 •工程及び運転上の不具合 	<p>8.5 改善</p> <p>8.5.1 継続的改善</p> <p>組織は、製造及び品質マネジメントシステムプロセスを改善する機会を、8.4 で示されたデータを含め、定期的に検討すること。</p>	<p>8.5 改善</p> <p>8.5.1 継続的改善</p> <p>ISO 9001 への追加要件はない。</p>
<p>8.5.2 是正処置</p> <p>添加剤製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して保存すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> •不適合の根本原因の究明 •是正処置の実施及び効果の確認 •是正処置に起因する手順変更の実施及び記録 	<p>8.5.2 是正処置</p> <p>組織は以下の手順を確立すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 不適合の根本原因の究明 b) 是正処置の実施及び効果の確認、及び c) 是正処置に起因する手順変更の実施及び記録 	<p>8.5.2 是正処置</p> <p>ISO 9001 への追加要件はない。</p>
<p>8.5.3 予防処置</p> <p>添加剤製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して保存すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> •リスクに対応したレベルで問題に対処する 	<p>8.5.3 予防措置</p> <p>組織は以下の手順を確立すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 対応するリスクに見合った要望措置の開始 b) 予防措置の結果としての手順及びプロセス 	<p>8.5.3 予防処置</p> <p>ISO 9001 への追加要件はない。</p>

ための予防処置の開始 •予防処置に起因する手順変更の実施及び記録	変更の実施及び記録、並びに c) 予防措置が実施され、有効であることの保証	
-------------------------------------	--	--

医薬品添加剤GMP自主基準（案）

1 序文

1. 1 目的

本文書は、医薬品添加剤製造業者（以下「製造業者」という。）が医薬品添加剤の製造に際して遵守すべき適切な製造管理及び品質管理に関する自主基準（医薬品添加剤GMP。以下「GMP」という。）を示す。本基準は、医薬品添加剤の品質を確保することにより、医薬品の品質向上を図ることを目的としている。

1. 2 法規制の適用

本基準は、医薬品添加剤の製造管理及び品質管理のために遵守すべき事項を規定するが、他の法律等が適用される医薬品添加剤にあつては、それらの規定に合わせて本基準を適切に適用すること。

1. 3 適用範囲

本基準は、医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造業者に適用される。また、バッチ及び連続製造工程の双方に適用される。更に、本基準は、監査者及び製造業者双方に、医薬品添加剤製造に用いられている施設及び管理が適切であるかどうか、また医薬品添加剤が目的とする品質を有し、用途に適しているかどうかを確認するために有用である。新技術による製剤のような専門的な用途に使用される特定の医薬品添加剤の製造には、必要に応じて、求められる事項を追加する必要がある。

1. 4 基準の取扱い

医薬品添加剤は多様で、医薬品用途以外にしばしば使用される。製造業者は、本基準を自社の医薬品添加剤や製造工程（例えば、バッチもしくは連続製造工程）へどのように適用するかを検討すること。医薬品添加剤は非常に多様なため、本基準の幾つかの要求事項は、特定の医薬品添加剤や製造工程には適用することができないこともある。

1. 5 文書構成

本基準は、IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council、国際医薬品添加剤協会) - PQG (Pharmaceutical Quality Group、医薬品品質グループ) 合同GMPガイドを参考にしたものである。第3項の一般的ガイダンスは医薬品添加剤の製造に適用するGMPの概要を示し、また、第4項から第8項は医薬品添加剤製造に適用すべきGMPを規定しており、医薬品添加剤の汚染を制限するために必要な事項を規定している。しかしながら、特定の医薬品添加剤への特有な要求事項を示すものではないため、製造業者は医薬品添加剤の特性及び製造工程の複雑さなどを勘案し、本基準の目的を達成できるように取組む必要がある。

2 一般的ガイダンス

2. 1 医薬品添加剤

「医薬品添加剤」とは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第二十条第一項第六号及び第七号並びに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第九十六条第六号及び第七号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品」（厚生労働省告示第431号、平成16年12月24日）、「医薬品添加物規格1998について」（医薬発第178号厚生省医薬安全局長通知）及びその関連する改正通知に規定するものの他、医薬品製造販売承認書に規定した医薬品製剤の安定性、安全性又は均質性を保持し、また、その製剤の特徴に応じて、溶解促進、徐放化等の目的で添加される物質をいう。

2. 2 医薬品添加剤のGMPの実践

本基準は、医薬品添加剤の製造の開始時点から適用し、製造の初期段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に厳密に管理し、粉碎など医薬品添加剤の粒径の細分化は少なくとも本基準に従い実施すること。なお、本基準に基づく管理を実施する時点は、リスク分析及び製造工程の十分な知識に基づく判断により、決定すること。

3 品質マネジメントシステム

3.1 一般要求事項

本項は、医薬品添加剤の製造に適用する品質マネジメントシステムの包括的原則を示したものである。製造業者は、医薬品添加剤の品質を保証するために必要な品質マネジメントのプロセスを明確に持つこと。品質に影響を及ぼす製造、試験又はその他の業務が外部に委託される場合でも、品質に対する責任は製造業者にあることから、製造業者は委託した業務について医薬品添加剤の品質保証に関連する管理項目を明確に業務委託先に示すこと。(6.4.2 購買情報 参照)

3.2 文書化に関する要求事項

3.2.1 一般

製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書及びデータを管理するためのシステムを持つこと。

3.2.2 品質マニュアル

製造業者は、品質マネジメントシステム、品質方針及び本基準にある適切なGMP及び品質マネジメントに関する基準を適用することのコミットメントを記載した品質マニュアルを作成すること。

この品質マニュアルには、品質マネジメントシステムの適用範囲、品質マネジメントシステムの手順を補うための参照情報及び品質マネジメントシステムのプロセス間の相互関係に関する記述を含めることが望ましい。

なお、上記の事項は必ずしも一つのマニュアルに記載することを求めるものではない。

3.2.3 文書管理

製造業者は、品質マネジメントシステムの一部である外部文書を含めて、管理文書の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。

製造業者は、GMPに関する手順を文書化し、実施し、維持すること。また、これら手順の承認、改訂、配布に関して適切な管理を行うことにより、全ての作業区域で最新の手順が適用され、旧版の文書が回収されていることを保証すること。文書の作成及び改訂をするときは、所定の部署に発行する前に、あらかじめ指定した者が照査及び承認すること。製品の品質に影響を及ぼす文書は、原則として品質部門が照査し、承認すること。

最新の文書であることを容易に識別するために、管理文書には固有の識別記号、発行日及び改訂版数を記載することが望ましい。文書発行の責任部門を明確にすること。文書の改訂をするときは、改訂内容及び改訂理由などの改訂履歴を文書に記載すること。電子文書は上記の文書管理システムの要求事項に適合すること。文書に電子署名が用いられる場合は、手書き署名の場合と同等のセキュリティが保てるように管理すること。電子文書及び署名は、法規制の要求事項を満たす必要がある。

3.2.4 記録の管理

製造業者は、記録の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。

要求事項への適合及び品質マネジメントシステムの効果的な運用の結果を記録し、保管すること。記録は読みやすく、識別可能であること。業務を委託する場合は、委託先の品質データも記録として保管すること。記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業実施直後に(実施順に)行い、記入者が署名又は捺印し、日付を記載すること。記入の修正は、元の記入を見えるように残し、修正理由、署名又は捺印し、日付を記載すること。記録の保管期間は、医薬品添加剤の品質保証期間又はリテスト期間に対して適切な期間であること。また、容易に検索可能な方法で、劣化や損傷を最小にする適切な環境の施設内に保管すること。

3. 3 変更の管理

製造業者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のある変更について評価し、変更の実施を承認するための手順を確立し、維持すること。例えば、以下のような変更が含まれる。

- ・原料又は資材及びこれらの供給元
- ・原材料等の規格
- ・試験方法
- ・製造設備及び分析機器
- ・製造工程
- ・製造場所

品質部門は、変更の最終承認に対して責任と権限を持つこと。医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす可能性のある変更については、必要に応じて、顧客及び必要ならば規制当局に通知すること。

4 経営陣の責任

4. 1 経営陣のコミットメント

上級経営陣は、顧客満足及び適切な法規制並びに本基準の遵守の重要性を組織内に周知するために品質方針及び品質目標を設定し、達成に向けて努力すること。また、品質マネジメントレビューのように文書化された品質目標の進捗は、定期的に照査すること。

4. 2 顧客重視

顧客の要求事項を決定し、これに適合させることが上級経営陣の責任である。

製造業者は、顧客又はその代理人が品質マネジメントシステム、製造工程、構造設備等を確認することを原則として認めること。

4. 3 品質方針

上級経営陣は、企業の品質方針へのコミットメントを明示し、それが組織内で履行されることを保証すること。品質方針は、品質マネジメントシステムの継続的改善を補うものであること。また、経営陣は、会社の品質方針の策定に参画し、その展開、維持に必要な資源を提供すること。

4. 4 計画

4. 4. 1 品質目標

上級経営陣は製造業者として、その能力を維持して改善するために、GMP遵守の品質目標を設定すること。品質目標は組織全体に周知し、明示的な測定が可能でかつ品質方針と整合がとれていること。

4. 4. 2 品質マネジメントシステムの計画

上級経営陣は、本基準の規定に適合するために必要な資源を特定するためのプロセスを設け、その結果に基づき適切な資源を提供すること。なお、社内の職員、顧客、規制当局又は外部の委託業者による監査に基づく指摘事項等を踏まえた評価は、必要な資源の特定のために用いられること。

上級経営陣は、変更が計画され実施されたときに、品質マネジメントシステムが正しく維持されていることを保証すること。

4. 5 責任、権限及び情報交換

4. 5. 1 責任及び権限

上級経営陣は、責任及び権限を明確に定め、それを組織全体に周知すること。

以下の事項は、製造部門から独立している品質部門の責任とすること。

- ・品質上重要な作業が規定通り行われていることを保証すること。
- ・品質上重要な原材料及びサービスの供給者を承認すること。
- ・原料、資材、中間体及び製品の合否判定を行うこと。
- ・異常、逸脱がないことを確認するために、製造記録の照査を行うこと。逸脱があった場合は、それを十分に調査すること。異常、逸脱による製品の品質への影響の評価結果及び措置について確認すること。
- ・製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の出荷可否を決定すること。

- ・品質に影響を及ぼす可能性のある工程、規格、製造方法及び試験方法の変更（3. 3 変更の管理 参照）の照査及び承認、並びに異常及び苦情の調査に関わること。
- ・医薬品添加剤が製造委託業者にて製造、加工又は保管されている場合でも、その適否判定の責任を持つこと。
- ・品質マネジメントシステムの自己点検計画を作成し、実施すること。

適切な管理（例えば、自己点検、教育訓練及び文書化）が行われる場合、品質部門は、その責任にて、幾つかの品質部門の業務を他の職員に委託してもよい。業務ごとの組織図は会社の上級経営陣との関連と同様に部署間の関連を示すこと。また、組織図に示された職位の職員に関しては、職務内容を明確にしておくこと。

4. 5. 2 管理責任者

製造業者は、本基準の項目を適切に実施するために十分な権限をもつ管理責任者を任命すること。管理責任者は、品質マネジメントシステムへの適合性について、顧客及び法規制の要求事項の変更を含め、定期的に上級経営陣に報告すること。

4. 5. 3 内部の情報交換

製造業者は、組織全体にGMP及び法規制の要求事項、品質方針、品質目標及びそれを達成するための手順に関する適切なシステムを設けること。品質マネジメントシステムの有効性に関する情報提供を行うこと。

上級経営陣は、手順書に従って製品回収のような品質上重要な状況について適切に報告を受けすること。

4. 6 マネジメントレビュー

4. 6. 1 一般

上級経営陣は、組織が継続して本基準に適合していることを確認するために、品質マネジメントシステムについて定期的にレビューを行うこと。レビュー結果は記録され、その中に品質マネジメントシステムへの改善及び変更の必要性に関する評価を含めること。

4. 6. 2 マネジメントレビューへのインプット

経営陣がレビューする事項には、例えば以下のような内容を含めること。

- ・自己点検及び外部監査の結果
- ・会社の業務に関する顧客からのフィードバック
- ・製品の適合性及びプロセスの実施状況
- ・前回のマネジメントレビューに基づき実施した事項
- ・顧客からの苦情
- ・是正措置又は予防措置の状況
- ・品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある変更

4. 6. 3 マネジメントレビューからのアウトプット

マネジメントレビューでは、品質マネジメントシステムの改善、並びに顧客及び法規制の要求事項への製品の適合性の改善のための機会及び必要な資源を特定すること。推奨事項及び実施された事項について記録を作成すること。

5 資源の運用管理

5. 1 資源の提供

品質マネジメントシステムを実施し、維持して改善するために本基準の方法に従い、医薬品添加剤を製造、包装、試験、保管及び出荷するための適任者及び資源（例えば、装置、原材料及び構造設備）が提供されていること。

5. 2 人的資源

5. 2. 1 一般

医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす作業を行う職員は、割り当てられた仕事について適切な教育訓練を受け、適切な経験があること。なお、適切な教育訓練等のために、外部の専門家を利用

することが出来る。

5. 2. 2 能力、認識及び教育訓練

製造業者は、製造又は品質管理業務に従事する職員並びにその他製品の品質等に影響を及ぼす可能性のある者に対して、必要な教育訓練を提供するための手順を確立し、維持すること。

教育訓練には、職員が行う特定業務及び職員の役割に関係するGMPを取り入れること。職員が該当するGMPの原則を継続して理解するために、責任者は適切な頻度でGMP教育訓練を行うこと。経営陣は、職員に対して医薬品添加剤の汚染の防止に必要な予防措置を理解させるために、適切で継続的な衛生教育を確立すること。

教育訓練計画は、手順からの逸脱が顧客の製品の品質に影響を及ぼすことを職員に理解させるものであること。

5. 2. 3 職員の衛生

医薬品添加剤の汚染を防止するために必要に応じて頭、顔、手指、腕のカバーやその他の作業服を着用すること。アクセサリやその他の落ちやすいものはポケットの中のものも含めて取り除くか、カバーをすること。許可された職員だけが、入室可能な制限区域として区画された建物や施設の領域に入ることができるようにすること。

職員は適切な衛生管理と健康管理を実施すること。医薬品添加剤の安全性、品質に悪影響を及ぼす可能性のある疾病、又は外傷（診察又は責任者の観察による）のある者は、その状態が改善するか、責任者によって医薬品添加剤の安全性と品質に影響を及ぼさない状態と決定されるまで、原料、資材、中間体、最終製品に直接接触しないこと。職員は、医薬品添加剤に悪影響を及ぼす可能性のある健康状態を責任者に報告するように指導を受けること。

食品、飲料、個人用医薬品、タバコ又はその他の製造作業に不必要な品物は作業区域に持ち込まないこと。

5. 3 構造設備等

構造設備等については、医薬品添加剤の品質を保証し、汚染を避けるために、GMPの原則に従って管理、操作、清掃、維持すること。（医薬品添加剤の品質に重要なじんあいの管理、微生物管理及び水質の管理を含む。）

5. 3. 1 建物及び設備

特に医薬品添加剤が作業所内の空気に曝されるところでは、製造工程と設備を設計する際に汚染の防止を考慮すること。医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管のための建物及び設備は適切に維持し、加工のタイプに適した清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること。感作性や毒性の強い製品（例えば、除草剤、殺虫剤等）に関連する製造工程では、専用の設備の設置、又は医薬品添加剤の製造とは別途な装置を使用すること。これが不可能な場合には、交叉汚染を避けるために適切な措置（例えば、洗浄、不活化）を行うこと。これらの措置の有効性を明らかにし、文書化すること。原料、資材、中間体及び製品の試験に適切な設備があること。

5. 3. 2 装置

医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管のための装置は適切に維持し、加工のタイプ（例えば、バッチもしくは連続製造工程）に応じて、清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること。機能が目的に適したものであることを確認するため、事前に装置の試運転を行うこと。装置が屋外にある場合には、医薬品添加剤の品質に対する環境からのリスクを最小にするために適切な管理（例えば、閉鎖系システム内での加工）を行うこと。

5. 3. 2. 1 装置の構成

処理工程に使用する装置の接触面は、医薬品添加剤の品質を変化させないように反応、混入、吸収をしない材質にすること。潤滑油や冷却剤のような物質は、原料、資材、中間体、又は製品と接触しないようにすること。接触する可能性がある場合には、食品用途に適した物質を利用すること。遠心機のバッグの取り外し、輸送ホースの使用（特に粉末の移送に用いる）、乾燥機やポンプの操作のような作業では、作業者が直接接触することによる汚染を最小限にするように装置を設計すること。移送及び処理工程の機器の清浄度維持の面から設計を評価する

こと。

可動部分のある設備は汚染のリスクを管理するためのシールやパッキング材が適切であるか評価すること。

5. 3. 2. 2 装置のメンテナンス

手順を定め、医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管に用いる重要な機器の維持、管理をすること。品質上重要な装置の使用と保守の記録があること。これらの記録は、設備運転記録、コンピュータのデータベース又はその他の適切な文書の形式で記録することができる。

5. 3. 2. 3 コンピュータシステム

医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす可能性があるコンピュータシステムは、操作・保守及びコンピュータソフトウェア・ハードウェアあるいはデータへの不正アクセスや変更を防ぐために以下のような適切な管理をリスクに応じて行うこと。

- ・装置とソフトウェアが目的どおりに機能するシステムと手順
- ・適切な間隔で装置を点検する手順
- ・プログラムとファイルのコピーなどの適切なバックアップ又はアーカイブシステムの保有
- ・変更を検証し、文書化して、責任者によってのみ行われていることの保証

5. 3. 3 ユーティリティー

医薬品添加剤の品質に影響を与える可能性のある製造、保管又は原材料等の輸送に使用されるユーティリティー（例えば窒素、圧縮空気、蒸気等）を評価して汚染や交叉汚染のリスクを管理するための適切な処置をとること。

5. 3. 4 製造用水

医薬品添加剤の製造に使用される水は、目的とする用途に適した品質であること。

正当な理由がない限り、工程用の水は少なくとも、水道法に基づく水質基準、食品、添加物等の規格基準に基づく食品製造用水の水質基準又は世界保健機構（WHO）の飲用水水質ガイドラインに適合すること。上記の規格が医薬品添加剤の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい化学的・微生物学的水質規格が求められる場合には、物理的・化学的特性、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンのうち必要な事項について適切な規格を設定すること。

製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。医薬品添加剤と接触する水は、医薬品添加剤の汚染リスクの管理での問題が生じないシステムとして常に加圧下（又は逆流を防止する手段の下）で供給すること。

5. 4 作業環境

製造時に医薬品添加剤が作業所内の空気に曝される場合には、汚染を最小にするために適切な環境を整えること。また、製造業者はその環境を維持するために適切な管理を行うこと。

5. 4. 1 空調システム

医薬品添加剤の品質を確保するために空調システムを導入する場合には、製造業者はその有効性を検証し、評価すること。

医薬品添加剤製造設備の空調システムは、交叉汚染を防止するように設計すること。同じ医薬品添加剤を取扱う専用区域では、排気の一部を同じ区域内で再循環することは許容される。共用区域で、特に数種の製品を同時に取扱う場合には、交叉汚染の可能性についてシステムの妥当性を評価すること。

5. 4. 2 環境の管理

環境の管理は、汚染、熱、空気や光曝露による劣化を避けるために必要になることがある。必要な予防対策は、工程の段階に応じて適切に実施すること。

製品の品質を保証するために工程の一部で特別な環境（例えば、不活性気体、遮光）が必要な場合は、常にモニターすること。不活性気体を使用する場合は、不活性気体を原料として扱うこと。特別な環境が保てなかった場合、それが医薬品添加剤の品質に影響のないことを示すために十分な検証をし、評価することや適切な根拠を文書化すること。このような環境に対する配慮

は、医薬品添加剤の精製工程以降で、より重要となる。

5. 4. 3 清掃及び衛生管理

医薬品添加剤の製造設備の設計では、適切な清浄度は重要な事項である。医薬品添加剤の製造、加工、包装、又は保管に使用される建物は、工程（例えば、開放系、閉鎖系）に応じて、適切に清潔で衛生的な状態を維持すること。

清潔で衛生的な状態の維持が医薬品添加剤の品質に欠かせない箇所については、手順書に清掃スケジュール、方法、建物や設備の清掃に用いる道具、薬剤についての適切な記載をするとともに清掃及び衛生管理の責任者を定めること。これらの手順に従い清掃し、その記録をつけること。

廃棄物は適切な時期に適切な方法で分別して処分すること。廃棄物が速やかに処分されない場合には、適切に識別すること。

5. 4. 4 防虫管理

建物は、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入を防ぐ構造であること。げっ歯類や他の動物、害虫等の侵入によって製品品質に影響がないようにすること。

一部の原料、特に植物には、げっ歯類や他の動物の汚物あるいは侵入のような避け難い汚染の可能性がある。製造業者は、保管区域でのそのような汚染や侵入の増加や工場の他の区域への拡散を防ぐために適切な管理方法をとること。

5. 4. 5 照明

清掃、保守及び適切な作業をしやすいするために、十分な照明を設けること。

5. 4. 6 排水

医薬品添加剤が環境に直接曝される区域では、排水管は適切な大きさとし、下水管に直接接続している場合には、逆流を防ぐために空気遮断、又は他の機械装置を設けること。

5. 4. 7 手洗設備及び便所

適切な手洗設備には、必要に応じて水又は温水、石けん又は洗剤、エアドライヤー又は使い捨てタオルを備え、便所は清潔で作業区域から分離し、容易にアクセスできること。必要に応じて、シャワーや更衣のための設備を設けること。

6 製品実現

6. 1 製品実現の計画

製造業者は、製品の製造に必要なプロセスや管理について計画し、構築すること。これらのプロセス及び管理は、製品の製造に使用される製造工程、医薬品添加剤の規格、施設及び設備に適したものであること。適切なプロセスと管理の計画の重要な単位作業では、必要に応じて次の事項を含めること。

- ・適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順を含め、医薬品添加剤及び品質上重要な原材料についての文書化された試験プログラム
- ・これらの計画が意図したとおりに実現されていることを示す証拠を提供し、トレーサビリティを実証することができる（6. 5. 3. 1 トレーサビリティ 参照）記録の作成と管理（3. 2. 4 記録の管理 参照）
- ・これらの計画を実行するための資源の提供
- ・汚染を最小限にするための環境及び衛生管理プログラム

6. 2 顧客関連のプロセス

6. 2. 1 製品に関する要求事項の明確化

製造業者は、医薬品添加剤の品質、表示、配送に関する顧客の要求事項を明らかにすること。追加の要求事項が顧客に特有なものか、法律又は法規制（例えば、薬局方の各条）に関するものかについて、両者で合意すること。顧客からの要求事項ではなくても、特定又は意図された用途に対して必要な条件であることが知られている場合にはそれら要求事項を考慮すること。

6. 2. 2 製品に関する要求事項のレビュー

製造業者と顧客は供給の開始までに、6. 2. 1で確認された要求事項に相互に合意すること。